

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 59-089617

(43)Date of publication of application : 23.05.1984

(51)Int.Cl.

A61K 9/08
// A61K 31/14
A61K 31/63

(21)Application number : 57-200075

(71)Applicant : LION CORP

(22)Date of filing : 15.11.1982

(72)Inventor : KOJIMA NOBUO
YOKOO TAKAO
SHINOZAKI YUKIKO

(54) EYE DROP

(57)Abstract:

PURPOSE: An eye drop showing highly antiseptic effect with a small amount of it without damaging functions of eye drop and causing clouding, obtained by blending an eye drop containing a sulfamide and an organic amine with a quaternary ammonium salt and a hydrophilic nonionic surface active agent.

CONSTITUTION: An eye drop containing a sulfamide and an organic amine is blended with a soluble amount of a quaternary ammonium salt, preferably 0.002W0.02wt%, especially 0.005W0.015wt% benzalkonium chloride, or benzethonium chloride based on the total amount and 0.05W0.5wt%, especially 0.05W 0.2wt% hydrophilic nonionic surface active agent such as polyoxyethylene sorbitan monooleate, etc. The eye drop containing the sulfamide and the organic amine has preferably 7.5W9.0pH. The amount of the sulfamide blended is 3W5% (weight/volume %) based on the total amount of the eye drop, and the amount of the organic amine blended is preferably an amount to give a molar ratio of the sulfamide to the organic amine of (1:0.9)W(1:1.2).

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 特 許 公 報 (B 2)

平1-29170

⑥Int.Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑭公告 平成1年(1989)6月8日
A 61 K 31/63 A B L 7375-4C
9/08 V-7417-4C
//(A 61 K 31/63 7330-4C
31:13)

発明の数 1 (全3頁)

⑮発明の名称 点眼液

⑰特 願 昭57-200075

⑱公 開 昭59-89617

⑲出 願 昭57(1982)11月15日

⑳昭59(1984)5月23日

⑳発 明 者 小 島 信 雄 東京都杉並区阿佐谷南1-37-3

㉑発 明 者 横 尾 孝 男 埼玉県春日部市増富360-2

㉒発 明 者 篠 崎 祐 紀 子 東京都杉並区本天沼1-4-10

㉓出 願 人 ライオン株式会社 東京都墨田区本所1丁目3番7号

㉔代 理 人 弁理士 小島 隆司

審 査 官 佐 伯 と も 子

㉕参 考 文 献 宮崎 順一 外1名著「点眼剤-その作り方と応用-」(昭和37年10月20日)株式会社 南山堂 P.111-113, P.155-161, P.173, P.187

1

2

⑳特許請求の範囲

1 サルファ剤及びアルカノールアミンを含有する点眼液において、塩化ベンザルコニウム及び／又は塩化ベンゼトニウムを全成分量に対して0.002～0.02重量／容量％配合すると共に、親水性ノニオン界面活性剤を全成分量に対して0.05～0.5重量／容量％配合してなることを特徴とする点眼液。

発明の詳細な説明

本発明はスルファメトキサゾール等のサルファ剤を含有した点眼液に関し、更に詳述すると防腐力の優れたサルファ剤含有点眼液に関する。

従来、点眼液にスルファメトキサゾール等のサルファ剤を配合することは公知であり、またこの種のサルファ剤含有点眼液に防腐力を与えるため、パラハイドロキシ安息香酸ブチル等のパラハイドロキシ安息香酸アルキルエステルを添加することも公知である。しかしながら、パラハイドロキシ安息香酸アルキルエステルを添加したサルファ剤含有点眼液の防腐力は高いものではなく、極めて不十分なものであった。この場合、パラハイドロキシ安息香酸アルキルエステルの添加量を増やすことには、溶解性、眼刺激などの点で問題があり、また一般の点眼液に通常使用される塩化ベ

ンザルコニウムなどの第4級アンモニウム塩を配合するとスルファメトキサゾール等のサルファ剤と相互作用をおこして系を白濁化させ、またクロロブタノールはスルファメトキサゾール等のサルファ剤含有点眼液のpHが溶解度の関係でpH7.5以上と高いためにクロロブタノールの分解速度が速く、配合し得ない。このため、サルファ剤含有点眼液の機能を損なうことなく防腐力を効果的に高めることが要望されていた。

10 本発明者らは、上記事情に鑑み、サルファ剤含有点眼液の防腐力を向上させることについて鋭意研究を行なった結果、サルファ剤にアルカノールアミンを加えた系に、第4級アンモニウム塩として塩化ベンザルコニウム及び／又は塩化ベンゼトニウムを全成分量に対して0.002～0.02重量／容量％配合すると共に、親水性ノニオン界面活性剤を全成分量に対して0.05～0.5重量／容量％配合する場合には白濁が生ぜず、上記第4級アンモニウム塩が可溶化して透明な系を与えると共に、この点眼液はその防腐力が非常に高いものであることを知見し、本発明をなすに至ったものである。

以下、本発明につき更に詳しく説明する。

本発明に係る点眼液は、サルファ剤、アルカノールアミン、それに第4級アンモニウム塩及び親

水性ノニオン界面活性剤を含有してなるものである。

ここで、サルファ剤としては、スルファメトキサゾール、スルフイソキサゾール等が挙げられ、これらの1種又は2種以上が使用される。これらのサルファ剤の配合量は特に制限されないが、通常点眼液全体の3～5%（重量/容量%、以下同じである。

また、アルカノールアミンとしては、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等が挙げられ、これらの1種又は2種以上が使用される。その配合量はサルファ剤とアルカノールアミンのモル比が1:0.9～1:1.2、特に1:1～1:1.1の範囲となる量とすることが好ましく、アルカノールアミンを上記配合量範囲において使用することにより、サルファ剤の可溶化を可能にすると共に、第4級アンモニウム塩及び親水性ノニオン界面活性剤とともに優れた防腐力を与えるものである。

なお、サルファ剤にアルカノールアミンを加えた本発明点眼液のpHは7.5～9.0とすることが好ましく、pHが低すぎるとサルファ剤の溶解度が減少して析出が生じ、pHが高すぎると点眼液としての安定性が損なわれる場合が生じる。

本発明の点眼液は、サルファ剤及びアルカノールアミンを含む系に第4級アンモニウム塩及び親水性ノニオン界面活性剤を配合するもので、これにより透明で顕著な防腐力を有する点眼液を得ることができる。

ここで、第4級アンモニウム塩としては、塩化ベンザルコニウム及び/又は塩化ベンゼトニウムが使用される。また、親水性ノニオン界面活性剤としては、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等のポリオキシエチレンソルビタンモノ脂肪酸、ポリオキシエチレンモノステアレート、ポリオキシエチレンモノオレエート、ポリオキシエチレンモノパルミテート等のポリオキシエチレンモノ脂肪酸類、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等のポリオキシエチレンアルコールエーテルなどの親水性のものが挙げられ、これらの1種又は2種以上が使用され得る。なお、ポリオ

キシエチレンモル数は使用感の点で10モル以上とすることが望ましい。

第4級アンモニウム塩の配合量は点眼液に対する可容量であり、サルファ剤、アルカノールアミン、更にはノニオン界面活性剤の種類や配合量、第4級アンモニウム塩の種類等により相違するが、全体の0.002～0.02%、好ましくは0.005～0.015%とする。配合量が0.002%より少ないと十分な防腐力が得られず、0.02%より多いと安全性の点で問題がある。

また、親水性ノニオン界面活性剤の配合量は、0.05～0.5%、好ましくは0.05～0.2%とする。親水性ノニオン界面活性剤の配合量が0.05%より少ないと点眼液が白濁し、0.5%より多いと使用感が劣る。

本発明の点眼液には、更に必要に応じ、サルファ剤に加えてグリチルリチン酸ジカリウム、塩酸ジフェンヒドラミン、アスパラギン酸カリウム、アミノエチルスルホン酸、ε-アミノカプロン酸、マレイン酸クロルフェニラミン、メチル硫酸ネオスチグミン等を配合することができ、また塩化ナトリウム、塩化カリウムなどの等張化剤、多価アルコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ハイドロキシエチルセルロース、ハイドロキシプロピルセルロースなどの高分子添加剤等を配合することもできる。

以下、実施例と比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に限定されるものではない。

実施例1～2、比較例1～3

第1表に示す処方の点眼液を調製し（なお表中%はいずれも重量/容量%を示す）、その外観及び各種微生物に対する抗菌力から防腐力を調べた。結果を第1表に併記する。

なお、外観は点眼液が透明である（○）か、白濁している（×）かを指標として評価し、また抗菌力試験は石関の防腐力試験法（液体培地法）〔医薬品研究（日本公定書協会）Vol.4、NO.2、P177（1973）〕に準じて行ない、結果は微生物の死滅時間で表わした。防腐力判定は防腐力が十分である（○）か、十分でない（×）かを基準として評価した。

第 1 表

		比較例 1	比較例 2	比較例 3	実施例 1	実施例 2
スルフアメトキサゾール		4 %	4 %	4 %	4 %	4 %
モノエタノールアミン		0.99%	0.99%	0.99%	0.99 %	0.99 %
塩化ベンザルコニウム		—	0.01%	—	0.01 %	0.005 %
ポリソルベート80*		—	—	0.15%	0.15 %	0.15 %
水		残	残	残	残	残
計		100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
pH		8.24	8.23	8.25	8.24	8.24
外観		○	×	○	○	○
抗菌力 (死滅時間)	緑膿菌	24 時間	—	24 時間	1 時間	1 時間
	黒カビ	>14 日	—	>14 日	6 時間	3 日
	カンジタ	>14 日	—	>14 日	3 日	3 日
	大腸菌	24 時間	—	24 時間	3 時間	3 時間
	ブドウ球菌	14 日	—	14 日	3 日	3 日
防腐力判定結果		×	—	×	○	○

*：ポリオキシエチレン(20モル)ソルピタンモノオレート

第1表の結果より、サルファ剤（スルフアメトキサゾール）とアルカノールアミンを含有する系に第4級アンモニウム塩（塩化ベンザルコニウム）と親水性ノニオン界面活性剤（ポリオキシエチレンソルピタンモノオレート）を併用して配合することにより、透明で優れた防腐力を有する点眼液が得られることが知見された。

実施例 3

塩化ベンザルコニウムを塩化ベンゼトニウムとしたほかは実施例1と同処方の点眼液を調製した。

この点眼液は透明であり、その防腐力は実施例1と同様に十分満足できるものであった。

実施例 4

ポリソルベート80の代りにポリオキシエチレンモノステアレート（ $\overline{p}=40$ ）を用いた以外は実施例1と同処方の点眼液を調製した。

この点眼液も実施例3と同様の効果を有していた。

実施例 5、6

実施例1の処方において、ポリソルベート80の配合量を0.5%とした点眼液（実施例5）、ポリソルベート80の配合量を0.05%とした点眼液（実施例6）とをそれぞれ調製した。

これらの点眼液も実施例3と同様な効果を有していた。